

## LES EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS DANS LE SERVICE DE MEDECINE INTERNE CHU DU POINT G

Soukho- Kaya A<sup>1</sup>, Minta D K<sup>2</sup>, Diarra M T<sup>3</sup>, Konaté A<sup>3</sup>, Diallo B<sup>1</sup>, Sidibé AT<sup>1</sup>; Dembélé M<sup>1</sup>; Bah M<sup>1</sup>; Doumbia A A<sup>1</sup>; Dao K<sup>1</sup>; Tolo N<sup>1</sup>; Camara B D<sup>1</sup>; Sy D<sup>1</sup>; Maiga M Y<sup>3</sup>; Traoré H A<sup>1</sup>.

1-Service de Médecine Interne CHU du Point G ; 2-Service de Maladies Infectieuses CHU du Point G ; 3-Service de GastroEntérologie CHU de Gabriel Touré

### RESUME

Le but de ce travail était de déterminer la fréquence des effets indésirables des médicaments, le grade OMS, de décrire les aspects cliniques et d'identifier les médicaments responsables. Il s'agissait d'une étude descriptive transversale qui s'était déroulée de Février 2005 à Janvier 2006 dans le service de Médecine Interne de l'hôpital du point G.

Ont été inclus dans cette étude, tous les patients hospitalisés pendant la période d'étude, qui ont présenté des effets indésirables des médicaments (EIM) dont la relation de cause à effet était certaine ou probable.

Ainsi, 47 EIM ont été recensés chez 39 patients sur 426 hospitalisés pendant la même période soit une fréquence de 9,2%.

L'âge moyen de nos patients était de 48,5 ± 16,5 ans.

Le sex ratio était de 1,6 en faveur des femmes. Quatre vingt deux pour cent de nos patients ont présenté un EIM et 18% plus d'un.

Le grade 1 de l'OMS était le plus rencontré soit 36,2% suivi des grades 4 et 2 soit respectivement 27,7% et 25,5%.

Les antidiabétiques étaient responsables d'effets indésirables dans 46,8% et les antituberculeux dans 21,3%.

Les effets indésirables étaient d'ordre neurologique dans 53,2% à type de manifestations d'hypoglycémies 46,8%(22/47 cas), de polynévrites 6,4%(3/47 cas) et digestif dans 29,8% des cas dominé par les vomissements 12,8%(6/47 cas) l'épigastralgie 6,4%(3/47 cas).

L'évolution a été favorable dans 87,2% des cas avec cependant 3 cas de décès chez les plus de 60 ans tous de grade 4 de l'OMS.

Les EIM méritent une attention particulière devant ce taux de décès élevé (3/47cas soit 6,4%) d'où l'intérêt de les rechercher systématiquement chez tous les patients sous traitement médical par un bon interrogatoire et un examen clinique minutieux.

**MOTS CLES** : Effets Indésirables, médicaments, grade, Médecine Interne, Bamako.

**Abstract** The aim of this study was to determine the frequency of adverse reactions to drugs, the WHO grade, describe the clinical features and identify the drug responsible. This was a descriptive cross-sectional study which took place from February 2005 to January 2006 in the Internal Medicine Department at the hospital point G. Were included in this study, all patients hospitalized during the study period, which presented adverse drug reactions (ADRs) that the relation of cause and effect was certain or likely. Thus, 47 ADRs were identified in 39 patients of 426 admitted during the same period a frequency of 9.2%. The average age of our patients was 48.5 ± 16.5 years. The sex-ratio was 1.6 for women. Eighty-two percent of our patients had an ADR and 18% more than one. The WHO grade 1 was the most met or 36.2%, followed by grades 4 and 2 respectively 27.7% and 25.5%. Antidiabetics were responsible for adverse reactions in 46.8% and 21.3% in TB. Adverse events were neurological in 53.2% and type of manifestations of hypoglycemia 46.8% (22/47 cases), polyneuritis 6.4% (3 / 47 cases) and 29.8% in digestive cases dominated by vomiting 12.8% (6 / 47 cases), the epigastria pain 6.4% (3 / 47 cases). The outcome was favorable in 87.2% of cases, however, 3 cases of death among those over 60 years all grade 4 WHO. ADRs deserve special attention to this high death rate (6.4% 3/47cas) where the interest to search systematically for all patients under medical treatment with a good clinical examination and questioning some thoroughly.

**KEY WORDS**: Adverse Reactions, Drug, rank, Internal Medicine, Bamako.

**Adresses** : [assetousouko@yahoo.fr](mailto:assetousouko@yahoo.fr) ; [hamarallassanet@yahoo.fr](mailto:hamarallassanet@yahoo.fr) CHU Point G BP 333 Bamako  
TEL (00223) 20225002/20225003 Service de médecine interne

### INTRODUCTION

Les effets indésirables sont toujours le résultat d'une interaction complexe entre d'une part, le médicament avec son spectre pharmacologique propre, et d'autre part, le malade qui apporte un ensemble de conditions

physiopathologiques et de facteurs extérieurs susceptibles de modifier la réponse du médicament.

La notion d'effets indésirables des médicaments est probablement apparue dès l'utilisation des premières thérapeutiques :

c'était déjà une des préoccupations d'Hippocrate avec son célèbre *primum non nocere* toujours d'actualité.

Les essais cliniques ne portent pas sur un nombre suffisant de patients traités pendant une période suffisamment longue pour permettre de détecter tous les effets indésirables du produit étudié.

Les E I M peuvent être rares, tardifs, ou résulter d'interactions avec d'autres produits et ne touchent que certains groupes à risque. Il est donc intéressant de compléter les connaissances sur un médicament après sa commercialisation; d'où la nécessité de la pharmacovigilance. La pharmacovigilance utilise plusieurs méthodes dont la notification spontanée qui est supérieure à toutes les autres méthodologies [1]. Depuis une trentaine d'années l'évaluation du risque dû aux médicaments s'est développée de façon plus systématique, travers les systèmes de pharmacovigilance mis en place dans différents pays, dans une perspective de santé publique.

En France, 134159 personnes seraient hospitalisées chaque année en raison d'effets indésirables d'un médicament, ce qui représente 1285000 journées d'hospitalisation [2]. Einarson dans une méta analyse de 36 études publiées entre 1966 et 1989 trouve une prévalence d'hospitalisation de 5,1% [3].

Une étude australienne a trouvée une prévalence de 2,4 à 3,6% [4]

Aux Etats-Unis, une méta analyse à travers 39 études prospectives a trouvé un taux de prévalence d'hospitalisation lié à de E I M de 6,7% [5]. Une étude réalisée à Abidjan dans le service de médecine du C H U de Cocody avait notée des E I M chez 3,4% des patients hospitalisés [6].

Les effets indésirables des médicaments ont déjà été évalués dans le service de médecine interne de l'hôpital de point G dans le cadre d'une étude sur la pathologie iatrogénique [7]. Alors il nous est paru opportun de déterminer la fréquence des EIM, d'en décrire les aspects cliniques et d'évaluer leur grade OMS dans le service de Médecine Interne de l'hôpital de point G

## METHODES

**1- Cadre d'étude** : Notre étude s'est déroulée dans le service de Médecine Interne du CHU du Point G de Bamako.

**2-Type et Période d'étude** : il s'agissait d'une étude descriptive transversale qui s'est déroulée de Février 2005 à Janvier 2006

**3-Population d'étude** : l'étude a concerné tous les patients admis dans le service de

Médecine Interne pendant la période d'étude quels que soient l'âge et le sexe.

**4-Critères d'inclusion** : ont été inclus dans cette étude tous les patients hospitalisés dans le service de Médecine Interne pendant la période d'étude et qui ont présenté des EIM dont la relation de cause à effet était certaine ou probable.

**5-Critères de non inclusion** : n'ont pas été inclus de cette étude les patients :

-non hospitalisés dans le service de Médecine Interne ;

- hospitalisés n'ayant pas présenté un EIM ;

-ayant présenté un EI sous chimiothérapie anticancéreuse.

**6-Matériel d'étude** : Tous les dossiers ont été colligés en fonction des données socio démographiques, cliniques, para cliniques et thérapeutiques. Toutes ces données ont été recueillies sur une fiche d'enquête individuelle. L'étiologie médicamenteuse était retenue au terme des éléments cliniques et para cliniques et le grade OMS de l'E I M. Les stratégies thérapeutiques utilisées et l'évolution nous ont permis d'établir une relation de cause à effet grâce au score d'imputabilité qui est la résultante d'un score chronologique et d'un score sémiologique.

**7- Ethique**: le consentement éclairé verbal ou écrit a été obtenu avec explication des bénéfices pour les patients par la prise en charge rapide de ces E I diminuant ainsi le risque des complications graves voire fatales.

## RESULTATS

De Février 2005 à Janvier 2006, 426 patients ont été hospitalisés dans le service de Médecine Interne parmi lesquels nous avons recensé 47 EIM chez 39 patients dont 24(61,5%) de sexe féminin et 15(38,5%) de sexe masculin ; soit une fréquence de 9,2%(39 cas/426) des malades hospitalisés.

L'âge moyen de nos patients était de 48,5 ± 16,5 ans avec des extrêmes de 11ans et de 73 ans (tableau 1). Le sex ratio était de 0,6 en faveur des femmes. Les ménagères étaient le groupe socio économique le plus représenté. Les E I M ont constitué le motif d'hospitalisation chez 11 patients soit 28,2%(11/39) et une fréquence de 2,6% de l'ensemble des hospitalisations de la période d'étude. Quatre vingt deux pourcent (32 cas/39) des patients ont présenté un EIM et 18% plus d'un (tableau 2). Les atteintes neurologiques, digestives, cutanées étaient les plus représentées soit respectivement 53,2% ; 29,8% et 8,5%( tableau 3). Parmi les atteintes neurologiques, l'hypoglycémie a représenté 88% soit 22 cas/25 et les polyneuropathies 12%.

L'insuline rapide était responsable de 68,2% des hypoglycémies soit 15 cas/22.

Les vomissements et l'épigastrie ont représenté respectivement 42,9%(6cas/14) et 21,4%(3cas/14) des atteintes digestives.

Les antituberculeux étaient la cause de 83,3% des vomissements soit 5cas/6.

Selon le grade OMS, les grades 1, 4 et 2 sont les plus représentés avec respectivement 36,2%, 27,7% et 25,5%(tableau 4).

Dans la répartition selon le score d'imputabilité, l'imputabilité était certaine dans 91,5% soit 43cas/47 (tableau 5).

L'évolution a été favorable dans 87,2% soit 41cas/47. Cependant, nous avons noté 3 cas de décès, survenus chez les sujets de 60ans et plus ; et qui étaient tous du grade 4 de l'OMS

## DISCUSSION

Notre étude uniquement hospitalière, a porté sur 47 EIM survenus dans le service de Médecine Interne sur une période de 12 mois.

Dix huit patients ayant eu des EIM au cours d'une chimiothérapie anticancéreuse ont été éliminés. Ce choix a été motivé par le fait que les effets indésirables induits par les anticancéreuses sont attendus. Cependant, d'autres EIM ont pu passer inaperçus en raison de la difficulté de distinguer certains d'une pathologie intercurrente mais aussi de la méconnaissance d'autres.

La fréquence des EIM dans notre série est de 9,2%. Ce résultat est proche de ceux de Fattinger et al [12] et Imbs et al [13] qui ont trouvé respectivement 11% et 10,3%. Cependant, il est différent de celui de Sidibé qui a trouvé 34,5%. Cette différence s'explique par le caractère purement hospitalier de notre étude. La fréquence de 2,6% des hospitalisations due aux EIM dans notre étude est semblable à celles de Fattinger et al [12] et Pouyanne et al [14] qui rapportent respectivement 3,3% et 3,2%. L'âge moyen de nos patients est de 48,5±16,5 ans. Ce résultat est semblable à celui de Haidara [7] sur l'étude de la pathogénie iatrogénique en Médecine Interne qui a trouvé 46,12 ans. Le sexe féminin est la plus représentée avec 61,5%. Cette prédominance féminine non retrouvée par Haidara [7] est retrouvée par Pouyanne et al [14]. Les EIM représentent 28,2% des motifs d'hospitalisation dans notre échantillon.

Les atteintes neurologiques sont les plus fréquentes avec 53,2% soit (25cas/47) Il s'agit surtout d'hypoglycémies iatrogéniques soit 45,5% des causes d'hospitalisation. Cette prédominance neurologique est retrouvée par Sidibé [10] avec 31,9% des cas dont 51,4% de syndrome extrapyramidal.

Sur les 22 cas d'hypoglycémie soit 46,8% des

cas, l'insuline est incriminée 21 fois et le glibenclamide une fois. Haidara [7] a trouvé 16 cas d'hypoglycémie soit 23% dont l'insuline était incriminée 16 fois et le glibenclamide une fois.

Trois cas de polynévrite tous de grade 2 sont observés au cours de notre étude et sont tous liés aux antituberculeux, et d'évolution favorable. Dicko [11] a rapporté 7 cas de polynévrite sur une série de 32 effets indésirables.

Les atteintes digestives représentent 9,8% des cas et sont dominées par des vomissements (42,9%). Ce résultat est différent de celui de Sidibé [10] qui a trouvé une prédominance de la diarrhée avec 32,3% des troubles digestifs et Die-Kacou et al [6] qui ont trouvé une prédominance des accidents hépato-digestifs et des réactions cutanées dans 50% des cas. Les grades 1 et 4 de l'OMS étaient les plus représentés respectivement 36,2% et 27,7%. L'évolution est favorable dans 87,2% des cas. Ce résultat est similaire à celui de Sidibé [10] qui a trouvé une évolution favorable dans 82,8% des cas.

La relation de cause à effet est certaine dans 91,5% des cas. Nous n'avons retenu dans cette étude que les cas où la relation de cause à effet était certaine ou probable.

Sept de nos patients présentent plus d'un EIM.

Le mode de recrutement des EIM le plus utilisé dans notre étude est la notification spontanée soit 55,3%. Ce résultat est différent de celui de the Uppsala Monitoring Center [16] qui estime que seul 3 à 5% des EIM sont notifiés par les médecins. Cette différence s'explique par le fait que nous avons effectué une recherche active des EIM.

Toutes les prescriptions étaient médicales, expliquant le caractère hospitalier de notre étude.

## CONCLUSION

Les effets indésirables des médicaments sont aujourd'hui une entité fréquente malgré qu'elle soit sous évaluée car la notification n'est en général pas faite systématiquement au médecin. D'où l'intérêt d'un bon interrogatoire et d'un bon examen clinique lors des suivis des malades sous traitement. Ces EIM méritent une attention particulière car un retard de leur prise en charge ou leur méconnaissance peut être fatale.

**Tableau 1 : Répartition des patients selon la tranche d'âge**

Age (années)	Effectif	pourcentage
10-19	3	7,7
20-29	2	5,1
30-39	6	15,4
40-49	8	20,5
50-59	7	17,9
<b>60-69</b>	<b>9</b>	<b>23.1</b>
>69	4	10,3
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100</b>

**Tableau 2 : Répartition des patients selon le nombre d'E I M**

Nombre d'EI	Fréquence	Pourcentage
1	32	82.00
<b>2</b>	<b>6</b>	<b>15.4</b>
<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2.6</b>
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100</b>

**Tableau 3: Répartition des E I M selon les appareils atteints**

Appareil atteint	Fréquence	Pourcentage
<b>Neuropsychiatrique</b>	<b>25</b>	<b>53.2</b>
Digestif	14	29.8
Cutané	4	8.5
Cardiovasculaire	1	2.1
Locomoteur	1	2.1
Glande endocrine	1	2.1
O R L	1	2.1
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>100</b>

**Tableau 4: Répartition des E I M selon le grade OMS et l'évolution**

Grade OMS	Favorable	Stationnaire total	Décès	Inconnu
Grade I	17	0	0	0
Grade II	10	1	0	1
Grade III	5	0	0	0
<b>Grade IV</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>2</b>

**Tableau 5 : Répartition des E I M selon la pertinence de l'imputabilité**

Imputabilité	Effectif	pourcentage
<b>Certaine</b>	<b>43</b>	<b>91.5</b>
Probable	4	8.5
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>100</b>

## REFERENCES

- 1- Rossi A.C, Knapp DE, Anello C, O'Neill RT, Grahma CF, Mendelis PS et al. Discovery of adverse drug reactions. A comparison of selected phases IV studies with spontaneous reporting methods. JAMA 1983, 249: 2226-2228.
- 2- Pouyanne P, Harambourou F, Imbs J L, Bégau B for the French pharmacovigilance centres. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. BMJ 2000; 520: 1096.
- 3- Einarson TR. Drug-related hospital admissions. Ann Pharmacother 1993; 27: 832-840.
- 4- Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. Med J Aust 1998; 168: 405-408.
- 5- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey P. Incidence of adverse drug reaction in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200-1205.
- 6- H Die-Kacou, R Mahaman, JC Yavo, B Soro, KL Manian. Bilan de 6 mois de recueil d'effets indésirables des médicaments dans un service de médecine à Abidjan. Publ méd Afr 1990 ; 106 : 13-15.

**7- Haidara I.** La pathologie iatrogénique dans le service de médecine interne du Point G. Thèse, Med, Bamako, 1998; 35.

**8 - Bégaud B, Evena JC, Jongland J.** Méthode d'imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985 ; 40 :111-118.

**9 - Inmam W H W.** Post marketing surveillance of adverse drug reactions in general practice II. Prescription went monitoring at the University of Southampton. *BM* 1981; 282: 1216-1217.

**10- Sidibé M.** Etude sur la pharmacovigilance au Mali : cas du district de Bamako. Thèse, Pharm, Bamako, 2000; 75.

**11- Dicko SA.** Etudes des effets secondaires des médicaments antituberculeux dans le service de médecine interne et de pneumophtisiologie de l'hôpital du point G. Thèse, Méd, Bamako, 2001; 06.

**12 - Fattinger K.** Epidemiology of drug exposure and adverse drug reaction in two swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 158-167.

**13 - Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, Welesch M, Decker N, Blayac JP, Bégaud B, et le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance.** Iatrogénie médicamenteuse : estimation de sa prévalence dans les hôpitaux public français. *Thérapie* 1999; 52: 21-7.

**14- Pouyanne P, Hamburu F, Imbs JL, Bégaud B and the French net work of pharmacovigilance centres.** Drug related hospital admission an incidence study in French public hospital medical department. 6<sup>th</sup> annual meeting of the European society of pharmacovigilance, Budapest, September 1998; 27-28.

**15- Bagheri H, Frelezeau F, Montastruc JL.** Effets indésirables des médicaments administrés par voie locale. *Thérapie* 2000; 5; 211- 219.

**16-The Uppsala Monitoring Center, WHO Collaboration Center for International Drug Monitoring.** *Dialogue in pharmacovigilance*, 2002.